分化型甲状腺癌再次手术病理阴性的原因分析

吴　昕，李秉璐，郑朝纪，何小东

中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院基本外科，北京　100730

通信作者：李秉璐　电话：010-69152610，电子邮件：libinglu@pumch.cn

摘要：目的　分析分化型甲状腺癌再次手术病理阴性的可能原因。　**方法**　对北京协和医院2013年01月至2017年12月期间的218例分化型甲状腺癌再次手术患者的临床资料进行回顾性分析。比较再次手术病理阴性和阳性患者在一般情况、手术信息、病理结果和超声检查等方面的区别。　**结果**　男性患者70例，女性患者148例，男女比例1∶2.11。患者年龄7～70岁，平均（43.7±12.7）岁。本次手术距离上次手术的时间间隔为6～307个月，中位时间15个月。所有218例患者均在术前临床诊断肿瘤复发转移，共27例术后病理为阴性，191例为阳性。两组患者在手术方式、超声检查结果等方面无显著差异；在年龄和首次手术甲状腺病理是否为多中心病灶方面的区别具有显著差异($p<0.05$)。　**结论**　分化型甲状腺癌生存期长、再次手术常见。患者年龄以及首次手术甲状腺病理为单中心病灶可能是再次手术病理阴性的高危因素。

关键词：分化型甲状腺癌；甲状腺肿瘤；再次手术；阴性

Clinical analysis of pathologically negative reoperation for differentiated thyroid cancer

WU Xin, LI Bing-lu, ZHENG Chao-ji, HE Xiao-dong

Department of General Surgery, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Bing-lu　Tel: 010-69152610, E-mail: libinglu@pumch.cn

ABSTRACT：Objective　To analyze risk factors for pathologically negative reoperation in patients with differentiated thyroid cancer.　**Methods**　The clinical data of 218 patients underwent reoperation for differentiated thyroid cancer from January 2013 to December 2017 in Peking Union Medical College Hospital were assessed retrospectively. The patients with negative pathological result were compared with

those with positive result in demographic characteristics, operation information, pathological findings, and ultrasonography outcomes. **Results** Seventy cases were males, 148 cases were females. The male to female ratio was 1∶2.11. The age was (43.7±12.7) years with a range from 7 to 70 years. The median time between reoperation and the first operation was 15 months with a range from 6 to 307 months. All patients were diagnosed as local recurrence or metastasis before reoperation. Twenty-seven patients had negative postoperative pathology, while other 191 had positive ones. The two groups had no significant differences in operation information and ultrasonography outcomes. But the differences in age and whether the primary thyroid lesion was polycentric were significant ($p<0.05$). **Conclusion** Differentiated thyroid cancer has a long survival time and reoperation is common. The age and primary monocentric thyroid lesion may be risk factors for negative reoperative pathology.

Key words: differentiated thyroid cancer; thyroid neoplasms; reoperation; negative

由于影像诊断技术的进步和健康体检的普及，甲状腺癌的发病率在全球范围内呈现出逐渐升高的趋势。分化型癌占甲状腺癌的 90%以上[1]，生长缓慢，恶性度低，手术切除率高，预后较好。许多分化型甲状腺癌患者因为在随访过程中临床诊断肿瘤复发转移而接受再次手术，其中不乏再次手术病理为阴性的患者。外科医生在治疗过程中要充分权衡利弊，既要避免过度医疗，又要防止延误诊断[2]。北京协和医院自 2013 年 01 月至 2017 年 12 月期间收治分化型甲状腺癌再次手术患者 218 例，其中病理阴性患者 27 例，分析其原因并总结报道如下。旨在为提高再次手术患者的术前诊断正确率提供依据。

1　对象与方法

1.1　对象

自 2013 年 01 月至 2017 年 12 月，北京协和医院基本外科共收治分化型甲状

腺癌手术患者 13102 例。对其临床资料进行回顾性分析，纳入研究的标准为：（1）首次手术有病理证据确诊为分化型甲状腺癌；（2）术后随访过程中临床诊断肿瘤复发转移，并在北京协和医院基本外科接受再次手术；（3）临床资料完整。排除标准：（1）既往曾接受过其他甲状腺手术；（2）有头颈部放射史。根据纳入与排除标准，共 218 例（1.66%）患者入选。

1.2 方法

所有患者的一般信息、手术情况和病理情况均来源于北京协和医院病案科调取的住院和门诊病历，并通过电话随访补充。首次手术分化型甲状腺癌诊断方法：（1）在我院接受首次手术的患者，以术后石蜡病理正式报告为依据；（2）在外院接受首次手术的患者，以外院石蜡病理报告和我院病理会诊为共同依据。首次手术的手术方式判定：以首次手术的手术记录和再次手术之前的超声检查结果共同判定。临床诊断肿瘤复发转移的依据为：首次手术之后 3-6 个月超声检查无肿瘤残余及淋巴转移，6 个月及更长时间再次随访时超声提示新见肿瘤复发或淋巴转移。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计数型数据以绝对数和比例描述，各组匹配按统计学原则根据需要采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验；计量型数据按统计学原则根据需要以平均值±标准差或中位数描述，各组匹配采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

所有入组的 218 例患者中男性 70 例，女性 148 例，男女比例 1∶2.11。患者年龄 7～70 岁，平均（43.7±12.7）岁。按照再次手术病理结果分为阴性和阳性（肿瘤复发或淋巴结转移）两组，其中阴性组 27 例，阳性组 191 例。

2.1 首次手术情况

共有 95 例患者在我院接受首次手术，123 例患者在外院接受首次手术。所有患者的首次手术病理均为分化型甲状腺癌，其中乳头状癌 212 例，滤泡癌 6 例。病灶大小 0.1～4.0 厘米，平均（1.3±0.8）厘米。共有 147 例患者首次手

术接受淋巴结清扫， 43 例存在中央区及颈侧区淋巴结转移，46 例存在中央区淋巴结转移，3 例存在颈侧区淋巴结转移，55 例患者无淋巴结转移；淋巴结转移数目 1～39 个，中位转移数目为 1 个。比较再次手术病理阴性和阳性患者在一般情况和首次手术信息方面的区别，具体详见表 1。两组患者在年龄和首次手术甲状腺病理是否为多中心病灶方面的区别具有显著差异（$p<0.05$）。

表 1 分化型甲状腺癌再次手术病理阴性和阳性患者一般资料及首次手术情况的比较

	总数（n=218）	病理阴性（n=27）	病理阳性（n=191）	P
性别（男/女）（n）	70/148	7/20	63/128	0.462
年龄（岁）	43.7±12.7	49.3±12.6	42.9±12.5	0.013
首次手术范围（n）				0.614
双侧腺叶+中央及颈侧区淋巴结	56	6	50	
双侧腺叶+中央区淋巴结	64	6	58	
单侧腺叶+中央区淋巴结	27	5	22	
单侧腺叶	71	10	61	
多中心病灶（n）	49	2	47	0.045
病灶大小（cm）	1.3±0.8	1.2±0.7	1.3±0.8	0.633
侵犯包膜（n）	39	6	33	0.719
淋巴结转移（有/无）（n）	92/55	9/8	83/47	0.382
淋巴结转移数目>3（n）	50	6	44	0.925

2.2 再次手术情况

所有患者在首次手术后均行甲状腺激素替代治疗，控制促甲状腺激素低于 0.1 mU/L。所有患者均在首次手术后 3-6 个月由超声检查证实无肿瘤残余；接受双侧腺叶切除的患者均在促甲状腺激素刺激下无法检测到有临床意义的甲状腺球蛋白。所有患者再次手术距离首次手术的时间间隔为 6～307 个月，中位时间 15 个月，均顺利完成再次手术。再次手术的清扫范围均在术前由超声检查帮助确定。两组患者在再次手术范围上的区别具体详见表 2。共计 32 例患者行术中甲状旁腺自体移植，2 例患者术中联合切除颈内静脉，1 例患者术中同期行气管

切开，无术后非计划气管切开、永久性喉返神经麻痹或永久性甲状旁腺功能低减病例。所有患者均顺利出院，围手术期安全性良好。超声检查是判断再次手术指征的重要手段，比较两组患者在术前超声检查结果方面的区别，具体详见表 3。所有再次手术患者中，仅有 11 例在再次手术之前接受淋巴结穿刺活检，穿刺结果均为阳性。

表 2 分化型甲状腺癌再次手术病理阴性和阳性患者再次手术情况的比较

	总数（n=218）	病理阴性（n=27）	病理阳性（n=191）	P
再次手术范围（n）				0.133
残余腺叶+中央及颈侧区淋巴结	48	2	46	
残余腺叶+中央区淋巴结	35	6	29	
残余腺叶+颈侧区淋巴结	32	2	30	
残余腺叶	13	3	10	
中央及颈侧区淋巴结	12	3	9	
中央区淋巴结	2	0	2	
颈侧区淋巴结	76	11	65	

表 3 分化型甲状腺癌再次手术病理阴性和阳性患者术前超声的比较

	总数（n=218）	病理阴性（n=27）	病理阳性（n=191）	P
残余腺体癌灶（n）	48	3	45	0.144
淋巴结钙化或高回声（n）	116	15	101	0.794
淋巴结皮髓质分界不清（n）	120	13	107	0.441
淋巴结形态变圆（n）	40	3	37	0.440
淋巴结周边型血流信号（n）	11	2	9	0.897

3 讨论

甲状腺癌是亚太地区最常见的肿瘤之一，也是头颈部最常见的恶性肿瘤[3,4]。

在中国地区 30 岁之前的女性中，甲状腺癌更是位于癌症发病率的首位[5]。分化型甲状腺癌生物学行为良好，侵袭性较低，手术治疗效果满意，患者生存期较长，肿瘤死亡风险仅为 0.5/10 万[6]。因此肿瘤的复发转移风险比死亡风险更值得广大研究者关注。再次手术的常见原因除了临床诊断肿瘤复发转移之外，还有首次手术后肿瘤残余、核医学治疗之前清除残余腺体以及术中冰冻病理未能及时诊断甲状腺癌[7-9]。其中临床诊断肿瘤复发转移对术前诊断的要求较高，容易发生再次手术后病理阴性的情况。

甲状腺手术后常见的并发症有喉返神经损伤、甲状旁腺功能损伤和颈部大血管损伤[10]，其中前两者更为常见。文献报道，甲状腺癌再次手术清扫中央组淋巴结术后永久性和暂时性声带麻痹的比例可分别达到 17.8%和 22.2%，永久性和暂时性低钙症状的发生率可分别达到 4.9%和 46.3%[11]。提高再次手术的术前诊断正确率，了解再次手术病理阴性的危险因素，可以避免过度治疗，从而减少严重并发症的发生。

超声检查是甲状腺术前检查中的首选方法。其诊断水平逐年提高，在外科决策中所发挥的作用越来越大[12]。甲状腺癌结节的典型图像为低回声实性结节、形态不规则、边界不清楚、无明显包膜、内含点簇状微小钙化以及丰富的血流信号[13]。颈部转移性淋巴结的典型图像为形态变圆、皮髓质分界消失、皮质内钙化或高回声以及周边型血流信号[14]。淋巴结内血流信号杂乱是在超声下鉴别转移性淋巴结的特异性较高指标[15]。所有临床怀疑肿瘤复发转移的患者，均需由经验丰富的超声科医生进行检查。准确识别超声图像特征能够提高诊断准确率，减少不必要的手术[16]。但是受到纤维瘢痕组织的影响，超声检查的难度大大增加。这在对颈部肿大淋巴结的判断上显得尤为明显，炎性和癌性肿大常常难以彻底分清。在本研究中，所有再次手术患者均由经验丰富的超声科医生行超声检查，但是病理阴性和阳性患者在术前超声的各项指标上均无显著差异。术前超声检查的误诊率达到了 12.4%。尽管如此，超声检查依然是判断甲状腺癌复发转移的最重要手段。对于部分疑难病例，由多位不同的超声科医生分别作出独立的判断可能会对提高术前诊断正确率有所帮助。此外，增强 CT 和 MRI 对判断淋巴结转移、外侵以及明确解剖定位有一定帮助[17]，可以作为超声检查的有效补充。

在进行有效超声检查的同时，对再次手术患者基本信息和首次手术情况的分

析，也有助于提高术前诊断正确率。在本研究中，再次手术病理阴性和阳性患者的性别比没有显著差异，但是年龄的区别有显著差异。再次手术病理阴性患者的年龄要显著大于阳性患者。45 岁是分化型甲状腺癌肿瘤分期系统中的一个界限，小于 45 岁的患者预后较好[2, 18]。基于上述原因，在临床怀疑肿瘤复发转移时，外科医生会对 45 岁以上的患者采取更为积极的治疗态度。这可能是本研究中两组患者年龄有显著差异的原因。但已有最新研究[19-21]表明，甲状腺乳头状癌的预后和患者年龄呈线性变化趋势，没有任何一个年龄可以作为肿瘤分期的分水岭。这也提示广大外科医生，在判断再次手术指征的时候，没有必要对 45 岁以上患者专门采取更为积极的态度。

在对两组患者首次手术情况的分析方面，首次手术的手术范围、病灶的大小、病灶是否侵犯包膜、有无淋巴结转移、淋巴结转移数目等因素均未对再次手术病理结果产生明显影响。只有首次手术甲状腺病理是否为多中心病灶在两组之间有显著差异。首次手术病理为单中心病灶的患者，更有可能在再次手术中获得阴性的病理结果。已有研究证实，多中心病灶具有更强的侵袭性，不论肿瘤大小，单中心病灶的复发率均要小于多中心病灶[22-24]。这就提示，临床诊断单中心病灶患者术后复发转移需要更加谨慎。此外，肿瘤大小、包膜有无侵犯会对分化型甲状腺癌的分期产生影响，后者还会影响肿瘤的复发危险度分层[25]。淋巴结有转移并且数目超过 3 个的患者无复发生存率会显著下降[26, 27]。这些都对判断再次手术指征有一定帮助。本研究中两组患者之间肿瘤大小、包膜有无侵犯、淋巴结转移与否以及转移数目之间均无显著差异，可能和病例数量相关。

本组患者中仅有 11 例接受了再次手术之前的淋巴结穿刺活检，穿刺病理均为阳性。活检是术前诊断方式中的金标准，值得提倡，可以降低再次手术病理阴性的可能性。本研究中活检比例较低可能是受到检查预约等待时间、患者意愿等客观条件的影响。美国甲状腺协会在 2015 年的指南更新中也明确提出了：患者在随访过程中若有影像学检查发现手术区域最小径达到 8 毫米的中央区淋巴结或 10 毫米的颈侧方淋巴结，在通过活检证实肿瘤复发后，应行治疗性的淋巴结清扫术[28]。不仅对可疑淋巴结的大小做出了规定，还充分强调了活检的意义。这对于术前正确诊断，避免再次手术病理阴性有着十分重要的作用。

综上，分化型甲状腺癌预后较好、生存期长，因临床诊断肿瘤复发转移而接

受再次手术的患者并不少见。即使接受了有效的超声检查，也难以彻底避免再次手术后病理为阴性的情况。患者年龄以及首次手术甲状腺病理是否为多中心病灶可能是影响再次手术病理是否为阴性的原因。本研究仍存在局限性：首先，受到回顾性特点的制约，病例数量及研究参数无法提前设计；其次，以超声作为临床诊断甲状腺癌复发转移的标准，可能对术前诊断的正确率有一定影响；再次，入组患者在不同医院接受了首次手术，不同医疗机构对首次手术范围的标准有所不同，也会对再次手术产生影响。为了进一步明确分化型甲状腺癌再次手术病理阴性的危险因素，更好指导临床工作，多中心、前瞻性的研究亟待开展。

参 考 文 献

[1] Sherman SI. Thyroid carcinoma [J]. Lancet, 2003,361:501-511.

[2] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer [J]. Lancet, 2016,388:2783-2795.

[3] Sundram F, Robinson BG, Kung A, et al. Well-differentiated epithelial thyroid cancer management in the Asia Pacific region: a report and clinical practice guideline [J]. Thyroid, 2006,16:461-469.

[4] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009,59:225-249.

[5] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66:115-132.

[6] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. JAMA, 2006,295:2164-2167.

[7] 石岚, 程波, 屈新才, 等. 甲状腺癌再次手术 72 例临床分析 [J]. 中华外科杂志, 2007,45:871-873.

[8] 王震宇, 李锋, 张伟军. 分化型甲状腺癌再次手术临床分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010,45:951-953.

[9] 吴昕，徐协群，郑朝纪，等. 分化型甲状腺癌再次手术的临床分析 [J]. 中

国普外基础与临床杂志, 2017,24:813-818.

[10] 李春华,王朝晖,陈锦 等. 分化型甲状腺癌再手术的并发症预防 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2017,11:294-295.

[11] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central compartment reoperation for recurrent/persistent differentiated thyroid cancer: patterns of recurrence, morbidity, and prediction of postoperative hypocalcemia [J]. Ann Surg Oncol, 2011,18:1312-1318.

[12] 张波，姜玉新，李建初，等. 超声在甲状腺结节手术决策中的作用：北京协和医院 11 年回顾 [J]. 协和医学杂志，2015,6:124-127.

[13] Cappelli C, Castellano M, Pirola I, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules [J]. QJM, 2007,100:29-35.

[14] 徐景竹，梁智勇，王兴华，等. 甲状腺乳头状癌原发转移性与复发/持续转移性颈部淋巴结超声特征的比较 [J]. 中国医学科学院学报, 2017,39:675-681.

[15] 吴琼,房世保,李小毅 等. 甲状腺癌淋巴结清扫术前超声定位的作用 [J]. 协和医学杂志, 2015,6:338-342.

[16] 莎仁高娃，谭莉，王振捷. 甲状腺良性结节超声误诊声像图特征 [J]. 协和医学杂志，2016,7:115-118.

[17] 张浩. 分化型甲状腺癌术后复发的处理策略 [J]. 中华普外科手术学杂志（电子版）, 2016,10:573-575.

[18] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC cancer staging manual [M]. 6th edition. New York: Springer, 2002:77-87.

[19] Adam MA, Thomas S, Hyslop T, et al. Exploring the relationship between patient age and cancer-specific survival in papillary thyroid cancer: rethinking current staging systems [J]. J Clin Oncol, 2016,34:4415-4420.

[20] Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, et al. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? [J] Endocr Pract, 2013,19:995-997.

[21] Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from differentiated thyroid cancer: what has age got to do with it? [J] Thyroid, 2015,25:1106-1114.

[22] Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer [J]. Endocr Pract, 2007,13:498-512.

[23] Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study [J]. Eur J Endocrinol, 2008,159:659-673.

[24] Ito Y, Kudo T, Kihara M, et al. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors [J]. Endocr J, 2012,59:119-125.

[25] 中华医学会内分泌学分会，中华医学会外科学分会内分泌学组，中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会，中华医学会核医学分会. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志，2012，28:779-797.

[26] Wu MH, Shen WT, Gosnell J, et al. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. Head Neck, 2015,37:1336-1343.

[27] Park YM, Wang SG, Lee JC, et al. Metastatic lymph node status in the central compartment of papillary thyroid carcinoma: a prognostic factor of locoregional recurrence [J]. Head Neck, 2016,38 Suppl 1:E1172-1176.

[28] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2016,26:1-133.